# Experimentelle Untersuchungen über die sogenannte alkoholische Myopathie sowie Beobachtungen an bioptisch gewonnenem Muskelmaterial von Alkoholikern

Gunther Erbs

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0004

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

---

# EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE SOGENANNTE ALKOHOLISCHE MYOPATHIE SOWIE BEOBACHTUNGEN AN BIOPTISCH GEWONNENEM MUSKELMATERIAL VON ALKOHOLIKERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gunther Erbs
aus Leisnig

München 1971

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

UNIV. LEIDEN BIBL.

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. F. Mittelbach |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. E. Buchborn |
| Dekan: | Prof. Dr. W. Spann |

Tag der mündlichen Prüfung: 18.1.1972

Meiner Mutter gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | EINLEITUNG | 5 |
| II. | LITERATURÜBERSICHT | 6 |
| III. | EIGENE UNTERSUCHUNGEN | 14 |
| | a) Material und Methodik | 14 |
| | b) Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen | 17 |
| | c) Ergebnisse der Untersuchungen am bioptisch gewonnenen menschlichen Material | 25 |
| IV. | DISKUSSION | 32 |
| | a) Tierexperimente | 32 |
| | b) Muskelbiopsien | 37 |
| V. | ZUSAMMENFASSUNG | 4o |
| VI. | LITERATURVERZEICHNIS | 41 |

# EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE SOGENANNTE ALKOHOLISCHE MYOPATHIE SOWIE BEOBACHTUNGEN AN BIOPTISCH GEWONNENEM MUSKELMATERIAL VON ALKOHOLIKERN

## I. E I N L E I T U N G

Äthylalkohol ist ein häufig benutztes Euphorikum. Er wirkt auf das Zentralnervensystem und vermag die Stimmungslage zu heben. Die Gehirnfunktion kann aber durch Alkohol auch beträchtlich gestört werden, wie die klinischen Bilder des Korsakow-Syndroms, der akuten Alkoholhalluzinose und des Delirium tremens zeigen.

Es ist seit langem bekannt, daß bei Trinkern neben dem Nervensystem auch die inneren Organe toxisch geschädigt sein können, wie z.B. Leber, Magen, Pankreas, Niere und Herz.

Der Alkohol soll auch Veränderungen der Skeletmuskulatur hervorrufen. Da über deren Pathogenese bis jetzt nur Vermutungen bestehen, untersuchten wir histologisch und histochemisch die Muskulatur von Ratten, denen über verschieden lange Zeiträume Alkohol verabreicht worden war.

## II. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

Im Jahre 1852 hat der Schwede Magnus HUSS (25) anhand eines reichhaltigen Patientenmaterials sehr exakt die Symptome geschildert, die nach chronischem Alkoholabusus an der Extremitätenmuskulatur auftraten. Schon damals stellte er die bis heute nocht nicht eindeutig beantwortete Frage, ob es sich hierbei um einen primär neurogenen oder myogenen Prozeß handelt. Daß die Schwäche und Schmerzen, vor allem der Beine, über die die Patienten am häufigsten klagten, dem genossenen Alkohol zuzuschreiben waren, stand für HUSS außer Frage.
Zwanzig Jahre danach umriß ein englischer Arzt das Problem mit folgenden Worten (8o): " I have already told You how long continued habits of intemperance in alcohol drinks tend to the production of a fibrous or fatty degeneration of the various tissues of the body." - "Druncards of all descriptions suffer from nervous or muscular weakness; but it is more especially in the legs that the effect is most striking. A loss of power is first observed, accompanied by pains in the limbs - an in some cases there is anaesthesia."
In Deutschland waren es im ausgehenden 19. Jahrhundert vor allem WESTPHAL (79), EISENLOHR (7,8), STRÜMPELL (7o), FC. MÜLLER (43), MOELI (41) und SIEMERLING (66,67), die eigene Beobachtungen aus ihrem Krankengut über Muskelbeteiligung bei Alkoholikern mitteilten. Auch hier nahm die Diskussion über den Grad der Nervenbeteiligung bei den pathologischen Veränderungen am Muskel einen breiten Raum ein. So postulierten LEYDEN (34), SCHREIBER

(63), FISCHER (12) und VIERORDT (75) eine spinale Genese der gefundenen Myopathie. Weit häufiger fand sich in der Literatur des vorigen Jahrhunderts die Auffassung, daß es sich primär um eine Affektion peripherer Nerven handeln müsse (8, 41, 43, 46, 67, 7o). Diese Autoren stützten sich auf histologische Untersuchungen an ihrem reichhaltigen Sektionsmaterial. SENATOR (65) veröffentlichte Beobachtungen bei zwei Fällen von Muskelbeteiligung bei chronischem Alkoholismus. Mit Nachdruck vertrat er die Auffassung, daß es sich bei den morphologischen Muskelveränderungen um das Erscheinungsbild einer alkoholbedingten akuten multiplen Myositis gehandelt habe. Er schrieb: "Die beiden Fälle, - , lassen durch ihre Erscheinungsweise und durch die Autopsie, welche in dem einen an der Leiche, in dem anderen am Lebenden gemacht wurde, die Annahme berechtigt erscheinen, daß die Muskeln bei sogenannter "acuter multipler Neuritis" auch primär erkranken können." Auch SIEMERLING (67) und GUDDEN (15) vertraten die Ansicht, daß der Krankheitsprozeß primär vom Muskel ausgehen könne.

Die hervorstechendsten klinischen Symptome dieser Muskelerkrankung sind Muskelschwäche, die sich bis zur Lähmung steigern kann, Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit und Neigung zu Krämpfen in den Muskeln. Der Hauptmanifestationsort sind die Beine, die sowohl proximal als auch distal und generalisiert befallen sein können. Die Muskeln des Rumpfes sind selten beteiligt. Die glatte Muskulatur zeigt nie Veränderungen.

Histologisch fanden STRÜMPELL (7o), MOELI (41), DRESCHFELD (5), EISENLOHR (8), EICHHORST (6), SIEMERLING (68), SENATOR (65) und GUDDEN (15) im Muskelquerschnitt eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Abrundung und Atrophie der Fasern. Daneben beobachteten sie auch einige hypertrophische Fasern mit flüssigkeits- und fettgefüllten Vakuolen im Sarkoplasma. Die Querstreifung war größtenteils recht gut erhalten. Besonders charakteristisch schien eine starke Kernvermehrung in den Fibrillen zu sein.

Eine Therapie wurde in keinem der Fälle versucht, denn wenn nicht eine begleitende Allgemeinerkrankung zum Tode der Patienten führte, bildeten sich nach Abstinenz die Krankheitssymptome bald zurück.

Es bedurfte eines Zeitraums von über fünfzig Jahren, bis man sich in neuerer Zeit wieder mit dem Problem der Muskelschädigungen infolge starken Alkoholgenusses beschäftigte. HED und Mitarbeiter (16) berichteten 1955 über degenerative Muskelveränderungen an den Waden eines Trinkers. Als Krankheitsursache diskutierten die Autoren Ernährungsstörungen und Vitaminmangel. Kurz danach wurden an der gleichen Klinik drei weitere Fälle von Muskelerkrankungen bei Trinkern beobachtet (11). Die Patienten klagten über Schwäche und Schmerzen in den Beinen. Besonders die Waden waren angeschwollen. Histologisch wurden bei Biopsien degenerative Veränderungen der Muskulatur festgestellt. Bei zwei der vier Patienten konnte Myoglobin im Urin nachgewiesen werden.

Schon HUSS (25) und SIEMERLING (67) beobachteten bei einem Teil ihrer Patienten einen dunkelbraun gefärbten Urin. Wir fanden in der Literatur elf Mal Angaben über eine spektroskopisch nachweisbare Myoglobinurie bei sogenannter alkoholischer Myopathie (2,19, 28, 33, 62, 71, 78). PERKOFF und Mitarbeiter (54) gingen diesem Tatbestand 1966 genauer nach. Obwohl sich bei keinem der dreizehn von ihnen beschriebenen Patienten, die wegen akuter Alkoholintoxikation in das Krankenhaus eingeliefert wurden (drei von diesen zeigten Muskelsymptome), eine spektroskopisch oder elektrophoretisch nachweisbare Myoglobinurie fand, ergab ein Immunodiffusionstest gegen Antimyoglobin-Antikörper im Agar-Gel bei allen drei Patienten mit klinisch faßbaren Muskelerscheinungen und fünf der übrigen ein positives Ergebnis. Ein Jahr darauf veröffentlichte PERKOFF (55) weitere Untersuchungsergebnisse. Er fand bei zehn von 25 Patienten eine Immunopräzipitation für Myoglobin im Urin. Er schränkte die Signifikanz dieser Beobachtung jedoch jetzt ein, weil das verwendete Antiserum auch mit einem nicht identifizierten Antigen in Verbindung mit Myoglobin positive Ergebnisse brachte. So zog er den Schluß (56): "Gross myoglobinuria may occur in acute alcoholic myopathy, although less often than we previously believed."

Ein weiterer Befund bei der sogenannten alkoholischen Myopathie scheint die Erhöhung des Serum-Kaliums zu sein. HED und Mitarbeiter (16) nahmen als Todesursache bei den in ihrer Klinik verstorbenen Patienten eine Hyperkaliämie bei bestehender Nephrose an. Stark erhöhte Kaliumwerte und entsprechende Veränderungen im Elektrokardiogramm fanden sich auch in den Berichten von FAHLGREN (11), SCHNACK (62) und HED (19). In der

Literatur aus neuerer Zeit fanden sich jedoch nur noch Serum-Kalium-Angaben, die der Norm entsprachen (44, 48, 54) oder sogar extrem niedrig waren (38).

PERKOFF (54, 55), NYGREN (47), FORSTER (13), LAFAIR (33) und O'BRIEN (48) haben sehr oft signifikante Erhöhungen der Kreatinphosphokinaseaktivität bei Patienten mit alkoholischer Myopathie gesehen.

Ebenso beachtenswert scheint die von einigen Autoren (2, 48, 54, 55) gemachte Beobachtung zu sein, daß bei Alkoholikern mit Muskelsymptomen der Milchsäurespiegel im venösen Blut nach arbeitsinduzierter Ischämie im Gegensatz zum Gesunden, bei dem die Milchsäurekonzentration innerhalb von einer bis drei Minuten verdoppelt wird und dann wieder abfällt, nicht anstieg. Diesen Befund kann man in erster Linie beim Morbus Mc Ardle erheben.

Da praktisch alle Patienten eine alkoholische Leberschädigung (Fettleber, Lebercirrhose) zusätzlich zeigten, war es schwer zu entscheiden, in wieweit die in den meisten Fällen gefundene Erhöhung der Transaminasen-, Laktatdehydrogenase- und Aldolasenaktivitäten der Leber- oder der Muskelnekrose zuzuschreiben war.

EKBOM und Mitarbeiter (9) unterschieden drei Manifestationsarten der sogenannten alkoholischen Myopathie:

1. Die akute Form:
   Die Patienten weisen akute Symptome an den Muskeln auf, wie Schmerzen, Schwäche, Ödeme. Diese treten plötzlich nach excessivem Alkoholgenuß auf. Sie sind bei Abstinenz reversibel.

2. Die subakute oder chronische Form:
   Die Schwäche der Extremitäten-, Schulter- und Beckenmuskulatur entwickelt sich allmählich nach jahrelangem starken Alkoholgenuß.

3. Die inapparente Form:
   Die Patienten zeigen keine Symptome der Muskelbeteiligung, doch können klinisch in den meisten Fällen Muskelveränderungen nachgewiesen werden. Dies gelingt anhand der schon beschriebenen Laboruntersuchungen und der Muskelbiopsie. Die histologische Untersuchung zeigt einzelne verschmälerte Fasern und Muskelfaseratrophien. Daneben finden sich Zeichen von Regeneration (28, 36, 55). Muskelzellen sind linear durch Fett ersetzt. Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie findet man anfänglich ein intrafibrilläres Ödem, später Destruktionen von Mitochondrien. Ihre Zahl ist verringert. Sie zeigen teilweise osmophile Einschlußkörper. Die Myofilamente der A-Bänder sind erhalten geblieben. Sie sind zu grossen Aggregaten zusammengeklumpt. Die I-Filamente haben sich aufgelöst. Große Fettropfen sind vermehrt zu finden.
   Auch das Elektromyogramm kann zur Klärung der Myopathieformen herangezogen werden.

Wir fanden in der Literatur nur wenige Angaben über den Zustand der Muskelspindeln und intramuskulären Nerven bei der sogenannten alkoholischen Myopathie. HED (19) beobachtete im Biopsiematerial von 12 Patienten weder Veränderungen der präterminalen Nerven noch der Muskelspindeln. Weder EKBOM (9) noch KLINKERFUSS

(31), der sich auch der Elektronenmikroskopie bediente, fanden in ihrem Untersuchungsmaterial von 28 Patienten abnorme intramuskuläre Nerven oder motorische Endplatten. Angaben über eine nervale Beteiligung an den Muskelveränderungen fanden sich nur bei SCHAPOSNIK (6o) und MÜLLER (44). LYNCH (36) und O'BRIEN (48) berichteten über je einen Fall von neurogener Atrophie bei sogenannter alkoholischer Myopathie. In ihren histologischen Präparaten fanden sich die subterminalen Nervenfasern demyelinisiert. Sie zweigten sich abnorm auf. Axonverlust und Veränderungen an der motorischen Endplatte wurden von ihnen anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen beschrieben.

In der Literatur werden eine Vielzahl von Faktoren diskutiert, die bei chronischem Alkoholismus eine Myopathie verursachen sollen:

1. Der Alkohol an sich oder eines seiner Stoffwechselprodukte sei myotoxisch. Er bewirke Veränderungen an der Membran der Muskelzellen und der Mitochondrien. Die Folge sei ein intrazelluläres Ödem.

2. Die Ernährung der Trinker sei vitaminarm. Vitaminmangel verursacht nachgewiesenermaßen bei der Ratte Leber- und Skeletmuskelveränderungen (52).

3. Alkohol oder eines seiner Stoffwechselprodukte vermindere die Aktivität der glykolytischen Enzyme. PERKOFF und Mitarbeiter (54) bestimmten die Muskelphosphorylase im Biopsiematerial

von sieben chronischen Alkoholikern. In drei Fällen lagen die Werte unter der Norm, in einem ergab sich ein normaler Wert - der Patient hatte seit sechs Tagen keinen Alkohol mehr getrunken. Ein latenter Muskelphosphorylasemangel könne durch Alkoholkonsum manifest werden.

4. Alkohol verursache eine Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Daraus könnten sich ebenfalls ein intrazelluläres Ödem und Zellnekrosen entwickeln.

Ob eine oder die Kombination mehrer der hier vorgetragenen Theorien den Kern der Pathogenese der sogenannten alkoholischen Myopathie trifft, muß dahingestellt bleiben. Sicher bedarf es zur Klärung der pathophysiologischen Mechanismen, die beim Trinker zu Muskelsymptomen führen können, noch einer ganzen Reihe exakter mikroskopischer, elektronenmikroskopischer, histochemischer und nicht zuletzt klinischer Untersuchungen.

## III. E I G E N E  U N T E R S U C H U N G E N

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, anhand von Biopsiematerial und experimentell im Tierversuch die histologische Symptomatik der sogenannten alkoholischen Myopathie zu studieren. Zu diesem Zweck setzten wir dem Trinkwasser von Ratten Äthylalkohol zu. MOORKERJEA und CHOW (42) wiesen nach, daß sich bei diesen Tieren, durch Gabe grosser Mengen Alkohols, in kurzer Zeit eine Leberverfettung hervorrufen läßt.
PORTA und Mitarbeiter (58) empfehlen eine Lösung aus 25 % Rohrzucker und 32 % Alkohol zu verwenden. Bei ihrem unter diesen Bedingungen durchgeführten Versuch lag die Mortalitätsrate (innerhalb einer Woche starb ein Drittel der Ratten) für unsere Zwecke zu hoch, denn wir beabsichtigten eine Versuchsdauer von etwa einem dreiviertel Jahr. Wir wählten deshalb die Konzentration so, wie wir sie als nach unseren Erfahrungen für besonders günstig erkannt haben. Unsere Methode besitzt den Vorteil der Einfachheit und guten Reproduzierbarkeit. Für den experimentellen Teil unserer Untersuchungen verwendeten wir zwanzig männliche Wistar-Albino - Ratten etwa gleichen Alters. Das anfängliche Körpergewicht betrug ca. 11o Gramm. Diese Ratten wurden in vier Gruppen (A, B,Cund D) zu je fünf Tieren in Käfigen von 3o x 3o x 6o cm Größe aufgeteilt. Sie erhielten während des ganzen Versuches vorgefertigtes Laboratoriumsfutter (ALTROMIN $^{R}$) aus automatischen Futteranlagen. Der Gehalt dieses standardisierten Futters beträgt an Kohlenhydraten etwa 55 %, Protein 24 %, Fetten 6,5 %, Salzen 4,5 % und Fasern 5 %.

Der Rest sind Vitamine und Asche. Die Zusammensetzung schwankt jedoch, so sind keine genauen Angaben möglich. Der Gehalt an Vitaminen ist niedrig.

Getränkt wurden die Ratten mit Leitungswasser ad libitum aus automatischen Anlagen, die ein Verdunsten der Flüssigkeit weitgehend einschränkten. Dem Wasser wurde außer bei der Gruppe A (Kontrolle) 15 Vol. % Äthylalkohol - chemisch reinst - beigemischt. Die Alkoholkonzentration im Trinkwasser wurde bei der Gruppe D zwei Tage bevor die Tiere getötet wurden auf 3o Vol. % und am letzten Versuchstag auf 5o Vol. % erhöht.
Das Experiment wurde am 8.12.1969 gestartet.

Tabelle 1 gibt Auskunft über die Versuchsdauer in den einzelnen Gruppen, sowie das Gewicht der Ratten bei Tötung:

| Datum | Ratte Nr. | Gewicht | Versuchsdauer |
|---|---|---|---|
| 17.3.7o | A 1 | 46o g | 7o Tage |
| | A 2 | 475 g | |
| | B 1 | 365 g | |
| | B 2 | 365 g | |
| | B 3 | 41o g | |
| | B 4 | 42o g | |
| | B 5 | 475 g | |
| 7.4.7o | A 3 | 495 g | 12o Tage |
| | C 1 | 44o g | |
| | C 2 | 46o g | |
| 16.6.7o | C 3 | 445 g | 19o Tage |
| | C 4 | 47o g | |
| | C 5 | 545 g | |
| 28.7.7o | A 4 | 49o g | 23o Tage |
| | A 5 | 54o g | |
| | D 1 | 31o g | |
| | D 2 | 51o g | |
| | D 3 | 53o g | |
| | D 4 | 59o g | |
| | D 5 | 59o g | |

Tabelle 1

Die Fütterung, Tränkung und Säuberung der Ratten wurden von uns regelmäßig überwacht. Die Tiere wurden wöchentlich gewogen. Bei diesen Handhabungen wurden ihr Verhalten und ihre Reaktionsweise beobachtet.

Die Ratten wurden an den Tagen und in der Reihenfolge, die die Tabelle 1 angibt, mit hohen Ätherkonzentrationen in der Atemluft getötet. Sofort nach Eintreten des Todes wurden regelmäßig die musculi quadriceps femoris und triceps surae beider Beine entnommen. Die Muskeln des einen wurden durch Eintauchen in flüssigen Stickstoff eingefroren und, nachdem sie in einen PVC-Beutel luftdicht eingeschweißt worden waren, in der Tiefkühltruhe bei -25 °C für die histochemischen Untersuchungen und für die Glykogen- und Fettfärbungen aufbewahrt. Die Muskeln des anderen Beines wurden für die Routinehistologie in 10 %igem Formalin fixiert. Regelmäßig wurden auch die Thorakal- und Abdominalorgane wie Lunge, Herz, Leber, Pankreas, Niere, Magen und Darm inspiziert und stichprobenartig in Formalin zur histologischen Untersuchung fixiert.

Für die Routinefärbungen wurden die Muskeln nach der Methode von HIRSCH und BOELLAARD (21), modifiziert von ERBSLÖH und DIETEL (10), in Methacrylsäure-Methylester eingebettet. Die Schnittstärke betrug 7 µ.

Folgende Färbungen wurden verwendet: van Gieson, Perjodsäure-Schiff nach HOTCHKISS, Trichrom in der Modifizierung von GOMORI (Technik siehe LILLY (35) ), Orcein und Haematoxylin-Eosin.

Daneben wurde eingefrorenes Material mit 10-14 µ geschnitten und entweder nach Fixation in Formol-Calcium für Fettfärbungen (Sudan III, Sudan-Schwarz, Nilblausulfat) oder nach Celloidinierung zur Glykogenfärbung mit Best'schem Karmin verwendet.

Histochemisch wurden 10-20 µ starke Kryostatschnitte auf folgende Enzymaktivitäten hin untersucht: Lactatdehydrogenase, Succinatdehydrogenase, Glukoseoxydase, Adenosintriphosphatase und Glukosephosphorylase. Anhand dieser Präparate, bei denen die verschiedenen Fasertypen selektiv angefärbt waren, wurden okularmikrometrische Bestimmungen der einzelnen Muskelfasern durchgeführt. Dazu wurden jeweils etwa 500 Faserquerschnitte für jeden Fasertyp in zwei aufeinander senkrecht stehenden Durchmessern ausgemessen und die Mittelwerte der Ergebnisse, entsprechend der Verteilung ihrer Häufigkeit, in Histiogrammen festgehalten. Es wurde streng darauf geachtet, daß nur orthograd getroffene Fasern ausgezählt wurden.

Die Beobachtung der Ratten bei der täglichen Fütterung und Tränkung und bei der Säuberung der Ställe ließ erkennen, daß die Ratten, die Alkohol zu trinken bekamen, in ihren Reaktionen stark verlangsamt und schläfrig waren. Bei einigen fiel eine konstante Fehlhaltung des Kopfes auf. Schmerzhafte Reize wurden im Vergleich zu den Tieren, die keinen Alkohol bekamen, verzögert aber verstärkt beantwortet.
Die von SOHLER und Mitarbeitern (68) gemachte Beobachtung, daß Ratten öfter kleine Mengen von der angebotenen Wasser-Alkohol-Lösung trinken würden, also abgestandene Tropfen, in denen der Alkohol weitgehend verdunstet ist, konnte von uns nicht bestätigt werden.

Keines unserer Tiere starb während der Dauer des Versuches an einer Krankheit.

Die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme betrug in den ersten zwei Monaten des Versuches bei den Kontrolltieren 5,8 Gramm, bei den Tieren mit 15 % Alkohol im Trinkwasser 4,9 Gramm. Von da ab nahmen alle Gruppen nur noch gering an Gewicht zu (1-2 g am Tag).
Der Flüssigkeitsbedarf belief sich im Durchschnitt bei den Kontrolltieren auf 28 Milliliter pro Tag, bei denen mit Alkohol im Trinkwasser auf 21,5 Milliliter pro Tag. Die aufgenommene Menge an fester Nahrung betrug bei der Gruppe A, also der Kontrolle, täglich durchschnittlich 24,5 Gramm pro Ratte, bei denen mit Alkohol 16 Gramm.

Die Inspektion der Brust- und Bauchorgane ergab bei keiner der Ratten einen Verdacht auf einen Krankheitsprozeß. Histologisch erbrachte die grobe Durchsicht der angefertigten Präparate nur vereinzelt angedeutete pathologische Veränderungen: Pneumonie, fettige Degeneration der Leber und Pankreasfettgewebsnekrose.

Die Muskeln der Ratten der Gruppen B - D sahen bei der Entnahme etwas blasser aus, als die der Kontrolltiere. Bei ersteren lag die Faszie dem Muskel stellenweise nicht glatt auf, sondern war in winzigen flüssigkeitsgefüllten Bläschen vom darunterliegenden Gewebe abgehoben. Vor allem die bei der Ratte sehr reichlich ausgebildeten Hautmuskeln erschienen

ödematös und von Fett durchsetzt. In weit geringerem Maße entstand dieser Eindruck makroskopisch auch an den Skeletmuskeln. Es fiel auf, daß die Muskeln bei Entnahme spontan, besonders aber bei Berührung, starke fibrilläre Zuckungen aufwiesen - deutlich stärker als bei den Kontrollratten. Diese Erscheinung dauerte noch bis etwa zehn Minuten nach dem Tode der Ratten an.

Die genaue Durchsicht der histologischen Präparate, die von den musculi quadriceps femoris und triceps surae angefertigt wurden, ergab keinen Anhalt für eine ausgeprägte Myopathie. Bei einigen Muskelpräparaten der Ratten, die Alkohol getrunken hatten, konnte unabhängig von der Versuchsdauer und der Alkoholkonzentration im Trinkwasser in einzelnen Fasern eine Vermehrung der subsarkolemalen Kerne beobachtet werden. Diese wirkten dann auch etwas verkleinert. Ab und zu fand sich ein zentraler Kern - ein Befund, wie er auch am normalen Muskel erhoben werden kann (14).
Nur ganz gelegentlich beobachteten wir Fasern mit zentraler Degeneration.
Die Fasern waren in der Regel polygonal. Ihre Durchmesser wurden von uns bestimmt. Darüber berichten wir auf den Seiten 22 - 24.
Die Veränderungen waren im Ganzen gesehen so minimal, daß wir bei keiner der Ratten nach dem histologischen Bild mit Sicherheit eine Myopathie diagnostizierten. Die Längs- und Querstreifung waren stets erhalten. In der van-Gieson-Färbung konnte keine verstärkte Ausbildung kollagener Fasern gefunden werden. Wir sahen an den Muskeln auch keine entzündlichen

Veränderungen. Eine neurogene Atrophie war gleichfalls auszuschließen, denn nirgends sahen wir felderförmige Faseruntergänge.

In den Fettfärbungen fanden wir eine, wenn auch gegenüber dem Normalen nur geringe Vermehrung des interstitiellen Fettgewebes. Das bestätigte den schon makroskopisch erhobenen Befund.
In einem Teil der Fasern, die, nach ihrer Größe zu urteilen, denen des Typs I entsprachen, fielen winzige Vakuolen auf, deren Inhalt sich mit Sudan III rot anfärbte. Es handelte sich also um Fettgranula. Ihre Zahl und Größe schien bei den Ratten, deren Trinkwasser Alkohol enthalten hatte, etwas vermehrt zu sein.

Die Glykogenfärbung mit Best'schem Karmin ergab keinen Unterschied zwischen Alkohol- und Kontrolltieren.

Die histochemischen Untersuchungen bestanden in der Bestimmung der Dehydrogenase-, Oxydase-, Phosphatase- und Glukosephosphorylase-Aktivitäten in Gefrierschnitten. Auch bei diesen sehr spezifischen Nachweismethoden fand sich in unserem Material kein sicherer Anhalt für einen durch Alkoholkonsum ausgelösten neuromuskulären Prozeß.
Die Fasern waren ihrem Typ nach angefärbt, dh. nach dem vorzüglichen Charakter ihres Enzymbesatzes, ohne gröbere Abweichungen vom Normalmuster (2o, 45, 49, 5o, 51, 59, 72, 73). Dies ist in den Abbildungen 3 und 4 am Beispiel der Verteilung der Succinatdehydrogenase dargestellt. Auch die Einzelfasern zeigten keinen herdförmigen Enzymverlust. Sie färbten sich der Norm entsprechend homogen an. Die Glukosephosphorylase

war gegenüber der Norm nicht wesentlich verändert. Es zeigte sich lediglich auch hier, analog den anderen Befunden, eine geringe Verschiebung in der Faserverteilungskurve.

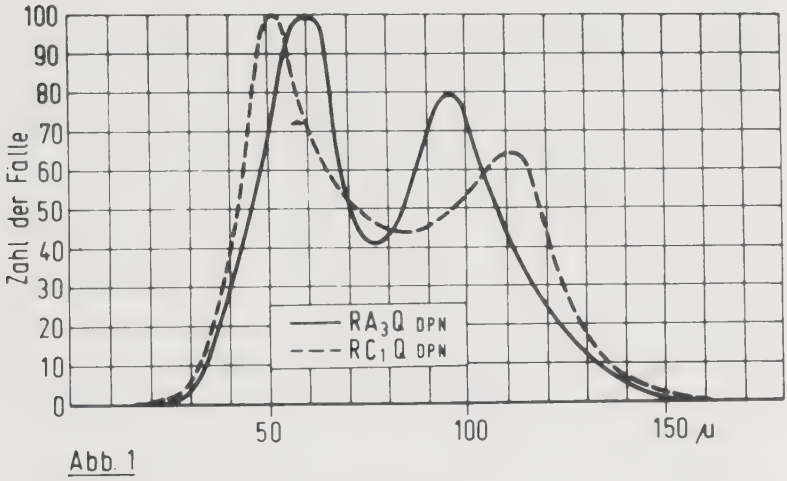



Abb. 1

Verteilungskurve der Muskelfaserdurchmesser nach 4-monatigem Alkoholkonsum (R $C_1$ Q). Zum Vergleich gleichaltrige Kontrollratte (R $A_3$ Q).

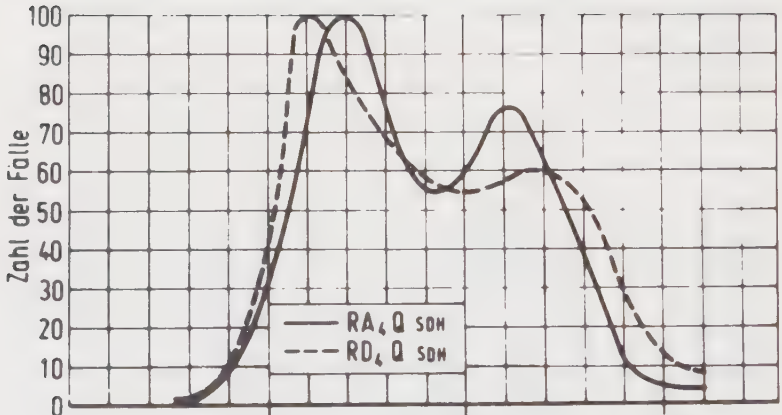



Abb 2

Verteilungskurve der Muskelfaserdurchmesser nach 8-monatigem Alkoholkonsum (R $D_4$ Q). Zum Vergleich gleichaltrige Kontrollratte (R $A_4$ Q).

Mit den Methoden der Okularmikrometrie ließ sich ermitteln, daß excessiver Alkoholkonsum bei Ratten geringe Kaliberveränderungen der quergestreiften Muskelfasern zu verursachen scheint. Ein Vergleich der Abbildungen 1 und 2 zeigt, daß die Verteilungskurve der Muskelfaserdurchmesser zwei Gipfel aufweist. Der erste liegt für Ratten im Alter von vier Monaten bei etwa 6o µ, der zweite um ein Fünftel niedrigere, bei etwa 95 µ. Wenn die Ratten ein Alter von acht Monaten erreichen, verschieben sich die Gipfel der Kurve um 1o µ bzw. 15 µ nach rechts, d.h. die Faserstärken nehmen um diesen Betrag zu.
Bei den Ratten der Gruppen B - D ermittelten wir

Werte, die für den ersten Gipfel um etwa 1o µ niedriger und für den zweiten um 1o u bis 15 µ höher lagen. Unter dem Einfluß des Alkohols schien der Faserdurchmesser etwas stärker als normal zu variieren. Vor allem der zweite Gipfel verbreiterte sich und nahm an Höhe ab.

Eine Aufspaltung der einzelnen Faserdurchmesser nach den Fasertypen, wie es uns die Histochemie erlaubte, bestätigte diesen Befund. (Siehe die Abbildungen 3 und 4 auf Seite 24).
Die Fasern des Typs I waren bei den Ratten der Gruppe D, die etwa acht Monate Alkohol zu trinken bekommen hatten, im Vergleich zur gleichaltrigen Kontrollgruppe um etwa 1o µ schwächer. Die Fasern des intermediären Typs waren unbeeinflußt. Am auffälligsten waren die Veränderungen bei den Fasern des Typs II. Der Gipfel war hier um etwa 1o µ nach rechts verschoben und abgeflacht. Die Kurve verlief im Ganzen wesentlich breiter, d.h. die Faserkaliber waren unterschiedlicher als sie normalerweise sind. Viele Typ-II-Fasern hatten den Durchmesser von mittleren oder großen Fasern des Typs I. Andere dagegen waren hypertrophiert und erreichten einen Durchmesser von 15o µ und mehr.

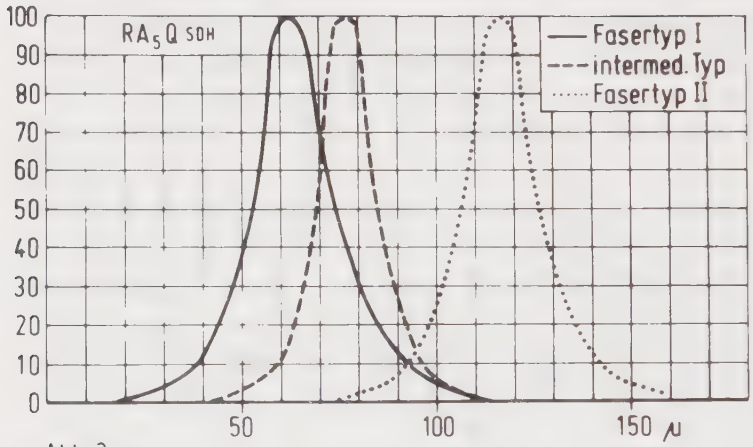
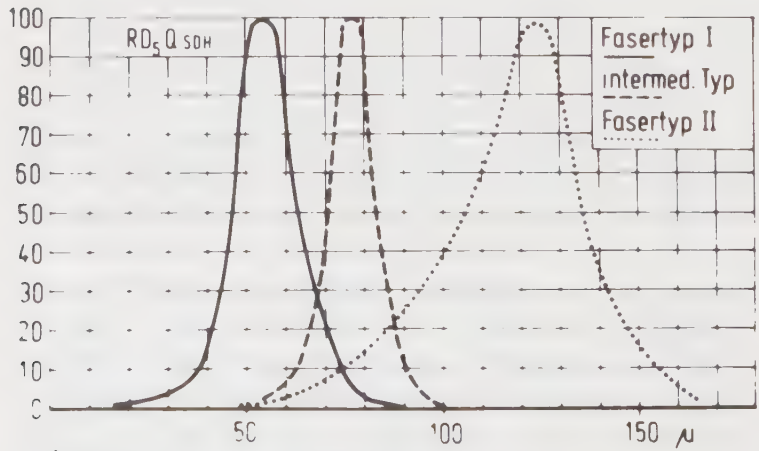



Abb 3

Verteilungskurve der Muskelfaserdurchmesser nach den einzelnen Fasertypen einer 8 Monate alten Kontrollratte (R $A_5$ Q).




Verteilungskurve der Muskelfaserdurchmesser einer Ratte (R $D_5$ Q) nach etwa 8 Monaten Alkoholkonsum.

Im zweiten Teil unserer Untersuchungen stützten wir uns auf Befunde von Muskelbiopsien, die von uns in den Jahren 1963 bis 1969 durchgeführt wurden. Eine Zusammenstellung der zwanzig von uns biopsierten Patienten mit Alkoholanamnese gibt Tabelle 2 auf den Seiten 26-29 wieder. Hier finden sich die Angaben, die von den Patienten in Bezug auf ihren täglichen Alkoholkonsum gemacht wurden, Ergebnisse der klinischen Untersuchungen einschließlich Elektromyogramm und Muskelbiopsie und die sich daraus ergebenden klinischen Diagnosen.

Tabelle der Alkoholiker, bei denen von uns eine Muskelbiopsie durchgeführt wurde:

| Biop.Nr. | Alter und Geschlecht | Alkoholanamnese | Muskelbiopsie |
|---|---|---|---|
| 19/63 | 44 J. ♀ | Alkoholabusus | Unspezifische myopathische Veränderungen; Muskelspindel und Gefäße unauffällig |
| 1o7/63 s.auch 12/65 | 37 J. ♀ | Alkoholabusus | Herdförmige neurogene Atrophie |
| 1o2/64 | 24 J. ♂ | Alkoholabusus | Geringe interstitielle Myositis (rheumatisch?), Muskelspindeln und Gefäße unauffällig |
| 12/65 | 39 J. ♀ | Früher gewisser Alkoholabusus | Geringe neurogene Atrophie |
| 58/66 | 67 J. ♂ | Nicht unerheblicher " | Geringe neurogene Atrophie (spinalen Ursprungs ?) mit Begleitmyopathie |
| 117/66 | 34 J. ♂ | 2-2½ l Bier täglich scheinen untertrieben | Beginnende neurogene Atrophie und begleitmyopathische Veränderungen |
| 94/67 | 28 J. ♂ | Alkoholabusus | Am Muskel und den Gefäßen kein krankhafter Befund |
| 97/67 | 37 J. ♂ | 3-4 Bier u. mehrere Schnäpse täglich | Am Muskel und den Gefäßen kein krankhafter Befund |
| 1o/68 | 44 J. ♀ | Massiver Alkoholabusus | Globale nicht sehr ausgesprochene Atrophie (neurogene oder Inaktivitätsatrophie ?) |
| 2o/68 | 43 J. ♂ | Potator | Ausgeprägte neurogene Atrophie. Wandverdickung der Gefäße |

Tabelle 2

| | EMG | KLINIK | |
|---|---|---|---|
| | | Neurologisch | Internistisch |
| | Periphere neurogene Schädigung | Starke Schmerzen, Parästhesien u. Sensibilitätsstör. in den Beinen; Arrefl., Ataxie | Magenresektion; Cysto-Pyelonephritis. Histol.: Fettcirrhose der Leber |
| | | Atrophie u. leichte Sensibilitätsstörung in den Beinen; Arreflexie | Labor: leberspezifische Enzyme erhöht. |
| | Aktive Denervierungsprozesse im re. Unterschenkel | Starke Wadenschmerzen | Leber schmerzhaft vergrößert; Rechtsherzinsuffizienz; Ödeme beider Untersch. u. Füße |
| | | Seit 3 Wo. Gehunfähigkeit; Atrophie u. Arreflexie d. Beine; leichte Sensibilitätsstörung | Labor: leberspezifische Enzyme erhöht |
| | Periphere motorische Störung | Seit 2 Jahren Schmerzen in den Waden, seit 2 Monaten Nachlassen der roben Kraft in Händen u. Füßen, Parästhesien | Spondylosis deformans; Osteochondrose (HWS u. LWS); Periarthritis humero-scapularis |
| | An allen Extremitäten distal Denervierungszeichen | Seit 5 Wo. Schwellung der Unterschenkel und Knöchel; ASR fehlen; Hypästhesie, Hypalgesie, Hypthernästh. d. Extremit. | |
| | Normal | Nach Alkoholgenuß Muskelschmerzen in den Extremitäten | Histol.: geringe Leberverfettung |
| | Distal betonte Denervierung | Seit 1 Jahr Schwäche u. Gefühllosigkeit in den Extremitäten; Reflexe abgeschwächt | Gastroduodenitis, Hyperacidität; M. Scheuermann Histl.: Leberparenchymschaden |
| | Denervierungszeichen | Seit 1 Jahr Schwäche in den Beinen; seit 2 Mon. Gehunfähigkeit; Arreflexie der Beinmuskeln | Histol.: mäßige Leberverfettung |
| | Periphere neurogene Schädigung | Schmerzen und Schwäche in den Beinen; Arreflexie | |

Fortsetzung der Tabelle

| Biop.Nr. | Alter und Geschlecht | Alkoholanamnese | Muskelbiopsie |
|---|---|---|---|
| 23/69 | 36 J. ♀ | Erheblicher Alkoholabusus | Am Muskel kein auffälliger pathologischer Befund |
| 78 /69 | 62 J. o | Im Alkoholentzugsdelier eingeliefert | Eine minimale Myopathie nicht mit Sicherheit auszuschließen. Gefäße unauffällig |
| 83/69 | 35 J. o | Seit Jahren Alkoholabusus | Ausgesprochene Myopathie. Eine neurogene Schädigung nicht sicher auszuschließen. Gefäße unauffällig |
| 86/69 | 42 J. o | Seit 14 J. Alkoholabusus, tgl. 4-5 l Bier und 8-lo Schnäpse | Am Muskel und an den Gefäßen kein krankhafter Befund |
| 87/69 | 66 J. o | Erheblicher Alkoholkonsum | Eine geringe Myopathie nicht mit Sicherheit auszuschließe |
| 88/69 | 65 J. o | Täglich 4-5 l Bier | Geringe Myopathie. Gefäße unauffällig |
| 9o/69 | 34 J. ♀ | Seit Jahren starker Alkoholabusus (1 Entziehungskur) | Am Muskel histologisch kein krankhafter Befund |
| 92/69 | 4o J. o | Täglich 5 l Bier u. mehrere Schnäpse | Am Muskel kein auffälliger Befund |
| 93/69 | 28 J. o | Seit 7 Jahren tgl. 3-lo l Bier (2 Entziehungskuren) | Geringe myopathische Veränderungen. Geringe interstizielle feintropfige Verfettung |
| 96/69 | 57 J. o | Seit 12 Jahren Trinker | Begleitmyopathie bei neurogener Atrophie. Gefäße verändert |
| lo8/69 | 4o J. ♀ | Vermehrter Alkoholkonsum | Histologisch kein krankhafter Befund |

| | KLINIK | |
|---|---|---|
| EMG | Neurologisch | Internistisch |
| Distal betonte Denervierung in den Beinen | Gehunfähigkeit, Schwäche, Arreflexie, Hypästhesie und Tiefensensibilitätsstörung der Beine | Lebercirrhose |
| | Schwäche u. Arreflexie der Beine; Path. Liquorbefund; alkoholische Polyneuritis | Hypernephrom mit Metastasen in Wirbelsäule, Becken, Schädel und Gehirn; Fettleber |
| | | Delirium tremens; Histol.: cirrhotischer Umbau der Leber |
| | | Hyperlipidämie; Histol.: toxische alkoholische Hepatitis mit Siderose u. Fibrose |
| In den Beinen distal Denervierungszeichen | Schwäche und Arreflexie in den Beinen, Tiefensensibilität vermindert | Hepatomegalie |
| | Korsakow-Syndrom; Reflexe erhalten | Subdurales Hämatom; Hydronephrose rechts |
| Keine Zeichen einer Polyneuritis | Hypästhesie beider Füße | Histol.: unspezifische Hepatitis, Leber minimal verfettet |
| | | Alkoholischer Leberparenchymschaden (SGOT, SGPT erhöht); CPK erhöht; Diabetes mellitus |
| | | Pankreatitis; Zieve-Syndrom; Histolog.: Fettleber |
| | | Diabetes mellitus; Histol.: Fettleber |
| | Sensibilitätsstörungen in den Extremitäten, keine Muskelschwäche | Myocardiopathie, Mitralstenose und -insuffizienz; Hepatomegalie Histol.: Leber verfett. cirrhotisch, gestaut |

An unserer Klinik wurden in den Jahren 1963 bis 1969 zwanzig Alkoholiker muskelbiopsiert (siehe Tabelle 2).
Bei sieben von diesen fanden sich in histologischen Präparaten keine morphologischen Veränderungen. Unter diesen Patienten waren einige, die angaben, seit Jahren täglich bis zu fünf Litern Bier und mehrere Schnäpse zu trinken (94/67, 97/67, 23/69, 86/69, 9o/69, 92/69, 1o8/69).
Eine ausgeprägte Myopathie konnten wir nur in einem Fall diagnostizieren (83/69), jedoch war eine gewisse neurogene Schädigung nicht sicher auszuschliessen. Der Patient zeigte klinisch die Symptome des Delirium tremens.
Eine geringe unspezifische Myopathie wiesen fünf der Alkoholiker auf (19/63, 78/69, 87/69, 88/69, 93/69).
Bei zwei der Patienten diagnositizierten wir eine ausgeprägte neurogene Atrophie (1o7/63, 2o/68). In einem dieser Fälle hatten wir die Möglichkeit , ein Jahr später - der Alkoholabusus war inzwischen eingestellt worden - eine Kontrollbiopsie durchzuführen (1o7/63 - 12/65). Es zeigten sich nur noch Zeichen einer geringen neurogenen Atrophie.
Einmal sahen wir in unserem Muskelmaterial eine nicht sehr ausgeprägte globale Atrophie, bei der nicht sicher zu entscheiden war, ob es sich um eine neurogene oder um eine Inaktivitätsatrophie handelte (1o/68).
Eine Begleitmyopathie bei geringer bzw. beginnender neurogener Atrophie beobachteten wir bei drei Patienten (58/66, 117/66, 96/69).

Eine interstitielle Myositis wohl rheumatischer Genese wies ein Patient auf (1o2/64).
Bei elf der zwanzig Trinker wurde ein Elektromyogramm angefertigt. Es zeigte in neun Fällen eine Polyneuropathie bzw. aktive Denervierungsprozesse (19/63, 1o2/64, 58/66, 117/66, 97/67, 1o/68, 2o/68, 23/69, 87/69).
Sechzehn der muskelbiopsierten Alkoholiker zeigten klinisch Leberveränderungen.

## IV. D I S K U S S I O N

In unserem Untersuchungsmaterial ließen sich keine morphologischen Veränderungen am Muskel nach Alkoholintoxikation der Ratte nachweisen, die die Annahme einer experimentell erzeugten Myopathie rechtfertigen würden. Es fehlten so wichtige Kriterien wie eindeutige Zentralisation der Kerne, Bindegewebsvermehrung oder Fasernekrosen (4o, 64).
Die gefundene Verschmälerung der Typ-I-Fasern ließ sich zwanglos durch die Bewegungsarmut, die die Ratten der Gruppen B bis D im Vergleich zu denen der Gruppe A zeigten, erklären.

KAHN und KLINKERFUSS (29) haben wie wir versucht, Muskelveränderungen experimentell zu erzeugen. Sie gingen in ihren Überlegungen davon aus, daß ein toxisch (durch Alkohol) und durch Protein- oder Vitaminmangel vorgeschädigter Muskelstoffwechsel dann am ehesten entgleisen müsse, wenn er vor besonders hohe Anforderungen gestellt würde. Durch Fehl- und Mangelernährung und durch anschließende elektrische Reizung hofften sie, bei Ratten Muskelfasernekrosen hervorrufen zu können. Dies gelang ihnen jedoch nicht. Als Ursache ihres Mißerfolges diskutierten sie eine möglicherweise zu kurze Laufzeit ihres Experimentes, um mikroskopisch nachweisbare Veränderungen zu produzieren.
Die Dauer des Versuches wurde von KAHN und KLINKERFUSS leider nur sehr ungenau mit einigen Wochen angegeben.
Wir ließen unsere Versuchstiere verschieden lange

Alkohol trinken (siehe Tabelle 1 auf Seite 15). Bei der Gruppe D waren es 23o Tage. Wir steigerten den Gehalt an Alkohol im Trinkwasser bei diesen Ratten in den letzten Tagen bis auf 5o Vol. % und hofften damit ähnliche Ernährungsverhältnisse zu schaffen, wie sie bei Alkoholikern zu finden sind. Wir versuchten einen Excess nachzuahmen. Muskelschäden sollen bei Trinkern meist auch erst nach Jahren stärksten Alkoholkonsums nachzuweisen sein (9, 18, 19, 28, 36, 47, 48, 54, 57, 6o).
Den in der Literatur beschriebenen Fällen von sogenannter akuter alkoholischer Myopathie scheint stets ein so excessiver Alkoholkonsums vorausgegangen zu sein, wie er nur in suicidaler Absicht vorkommt (11, 16, 62). Diese Autoren fanden, daß die Ähnlichkeit der Muskelveränderungen mit denen nach Barbiturat- und Kohlenmonoxidvergiftungen so groß ist, daß sie eine direkte toxische Schädigung der Skeletmuskulatur durch den Alkohol annahmen, wie sie auch für Vergiftungen mit Schwermetallen, Phosphor, verschiedenen organischen Substanzen und mit vielen Medikamenten beschrieben wurde (Übersichten bei SPIESS (69) und WALTON (76).

Wir fütterten unsere Ratten im Gegensatz zu KAHN und KLINKERFUSS (29) bewußt mit der üblichen Laboratoriumskost. Es sind keine exakten Daten über Ernährungsschemata bei Alkoholikern bekannt (58). Genaue diätetische Untersuchungen sind bei diesen begreiflicherweise auch schwer durchzuführen. Wir glauben jedoch nicht, daß die Ernährung mit einer Lösung aus 4o % Alkohol und 2o % Zucker, wie sie von KAHN und KLINKERFUSS verwendet wurde, in etwa der des Trinkers gleichkommt.

Daß dem Vitaminmangel eine gewisse Rolle als förderndes Moment bei Auslösung der alkoholischen Myopathie zukommt, wird zwar von vielen Autoren diskutiert (2, 16, 36, 47, 54), doch eine direkte Abhängigkeit wird stets verneint. Es ist eine große Zahl von Beobachtungen veröffentlicht worden, denen zufolge Protein- und Vitaminmangel bei Tieren zu Muskelschädigungen führten (22, 23, 24, 77).
Das von uns verwendete Futter war nicht speziell mit Vitaminen angereichert, so daß ein gewisser Vitaminmangel bei den Ratten der Gruppen B bis D nicht sicher auszuschließen war, wenn man in Betracht zieht, daß bei diesen die Zufuhr an festen Nahrungsstoffen gegenüber der Kontrolle vermindert war.
Bei Alkoholikern finden sich Fehl- und Mangelernährung auch erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Trunksucht.

In den Veröffentlichungen fast aller Autoren über die sogenannte alkoholische Myopathie fanden sich Angaben über zum Teil schwerste Leberschädigungen (9,11, 13, 16, 19, 28, 36, 55). Diese wohl häufigste Erkrankung bei chronischem Alkoholabusus fanden wir in unserem Tiermaterial höchstens in angedeuteter Form. Dahingegen wiesen 80 % der von uns muskelbiopsierten Trinker Lebersymptome auf.

Auch an den Nieren unserer Versuchstiere konnten wir keine pathologischen Auffälligkeiten feststellen. In der Literatur wurden in der Mehrzahl der Fälle von alkoholischer Myopathie schwere Schädigungen des Tubulusapparates beschrieben (2,11,16,

19, 28, 54, 74). Als deren Ursache wurden stets die Muskelfasernekrosen angegeben, indem sie durch Freisetzung von intrazellulärem Kalium und Myoglobin zur Nierenschädigung führen. Nach der Auffassung von HED (19) braucht der Faseruntergang nicht besonders ausgedehnt zu sein, um doch die Niere schwer zu schädigen. So kann es über eine Tubulusnekrose zur Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes kommen. Einige Autoren (3, 31, 81) hielten es für wahrscheinlich, daß es zum intrazellulären Ödem und daraufhin zum Untergang der Zelle kommt, weil Alkohol eine Änderung des Membranpotentials und damit der Permeabilität der Membran für Ionen bewirkt, wie von KNUTSSON (3o), MADAN (37) und ISRAEL-JACARD (26, 27) experimentell nachgewiesen wurde. Das Myoglobin jedenfalls kann nicht die Noxe sein, denn HED (17) schrieb selbst, daß bei der familiären Myoglobinurie nie schwere Nierenschädigungen beobachtet wurden.
Für die Funktion der Zelle wichtige Enzyme können aber auch schon verloren gehen, ohne daß die Zellmembran zerstört wird (47). Diese sind dann im Serum nachweisbar, doch finden sich histologisch keine Muskelfasernekrosen.

Obwohl wir in unserem Material histochemisch nicht sicher einen Verlust an oxydativen Enzymen, deren hauptsächliche Lokalisation die Innenmembranen der Mitochondrien sind, nachweisen konnten, sollen die Veränderungen an diesen Zellorganellen im elektronenmikroskopischen Bild besonders eindrucksvoll sein. Ihre Zahl sei reduziert (4, 28, 31, 32, 54, 6o), sie können geschrumpft (28) oder vergrößert sein. Die Muskelfaser verliert mit ihnen den wichtigsten

Energielieferanten, denn an den Innenmembranen der Mitochondrien findet die oxydative Phosphorylierung statt - es wird Adenosintriphosphat gebildet. Da die Zelle bei der Deckung ihres Energiebedarfs ohne die Mitochondrien auf anaerobe Stoffwechselvorgänge angewiesen ist, stellt dieser Zustand eine Situation ähnlich der chronischen Ischämie des Skeletmuskels dar. BOEHME (1) konnte das mit Hilfe der Elektronenmikroskopie zeigen. Auch in den elektronenmikroskopischen Bildern von BUGE (2) und KLINKERFUSS (31) ergaben sich Hinweise in dieser Richtung. Zwischen die I-Filamente der Muskelfasern fanden diese Autoren bei ihren Patienten verstärkt Glykogen eingelagert.

Klinisch entstand der Eindruck, daß chronischer Alkoholismus einen Muskelphosphorylasemangel hervorrufen könne (2, 28, 31, 54, 55). Die von MC ARDLE (39), SCHMID (61) und PEARSON (53) beim Erwachsenen beschriebene Krankheit äußert sich im Auftreten myasthenischer Symptome und einer Pseudohypertrophie der Muskulatur. Nach aktivitätsinduzierter Ischämie ist im venösen Blut kein Anstieg der Milchsäure festzustellen. Histologisch findet sich in den Muskelfasern eine Anreicherung von Glykogen. Wir fanden in den Muskeln unserer Versuchstiere jedoch keine sicher über das Normale hinausgehende Anfärbung mit Best'schem Karmin.
Wir bestimmten auch die Glukosephosphorylaseaktivität in den Rattenmuskeln. Soweit sich histochemisch quantitative Aussagen machen lassen, fanden wir normale Verhältnisse, wenn man von den schon beschriebenen Veränderungen der beiden Fasertypen hinsichtlich ihrer Durchmesser absieht.

Aus unseren experimentellen Untersuchungen geht hervor, daß sich, bei der von uns gewählten Dauer und Alkoholdosierung, bei Ratten eine Myopathie nicht erzeugen läßt.

Beim menschlichen Trinker setzt die in der Literatur beschriebene Myopathieform offensichtlich noch wesentlich höhere Alkoholdosen voraus.
Wir untersuchten zwanzig Patienten mit durchweg beträchtlichem täglichen Alkoholkonsum, wie er im einzelnen aus Tabelle 2 (Seiten 26 - 29) hervorgeht. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um gewohnheitsmäßige Trinker. Doch nur in einem einzigen Fall konnten wir durch die Muskelbiopsie eine ausgeprägte Myopathie diagnostizieren. Eine gewisse neurogene Schädigung war aber auch bei diesem nicht sicher auszuschließen. Der Patient wies das Zustandsbild des Delirium tremens auf.
Geringe unspezifische myopathische Veränderungen konnten wir in fünf Fällen beobachten. Bei drei weiteren Patienten fanden sich im Biopsiematerial die Zeichen einer neurogenen Atrophie mit Begleitmyopathie. Dies verwunderte nicht, denn viele der Patienten zeigten neurologische Symptome und im Elektromyogramm distal betonte Denervierungszeichen.

Gerade in jüngster Zeit haben mehrere Autoren die Ansicht vertreten, daß eine Myopathie bei Alkoholabusus ein recht häufiges Ereignis sei (13, 28, 47, 48).
Sie empfahlen wegen der prognostischen Konsequenzen, denn diese sollen bei Abstinenz sehr gut sein, eine Muskelbiopsie bei jedem Verdacht auf Muskelschädigung bei einem Trinker. Nach den von uns gemachten Erfahrungen

können wir diese Ansicht nicht teilen. Wir sahen uns bis jetzt noch bei keinem Patienten veranlaßt, eine sogenannte alkoholische Myopathie zu diagnostizieren.

Wir neigen zu der Annahme, daß der Alkohol oder eines seiner Stoffwechselprodukte nicht primär den Skeletmuskel schädigt, sondern daß erst endokrine und Stoffwechselstörungen, wie man sie fast regelmäßig bei Trinkern findet, zu den beobachteten Muskelläsionen führen.

Zur Entstehung der sogenannten alkoholischen Myopathie kommt es durch die gleichzeitige Einwirkung verschiedener Faktoren:

1. Während langer Zeit Genuß sehr großer Mengen Alkohols und daraus resultierend

2. exogene Störungen wie Traumatisierung der Muskulatur, Unterkühlung und ähnliches,

3. Fehl- und Mangelernährung verbunden mit häufigem Erbrechen und Resorptionsstörungen durch Gastroduodenitis,

4. endogene Störungen der Leber, des Pankreas und anderer Organsysteme,

5. Schädigung zentraler Zentren und der peripheren Nerven.

Die sogenannte alkoholische Myopathie ist eine sekundäre Myopathie. Sie ist als ein multifaktorielles Geschehen aufzufassen.

## V. Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Die Symptomatik der sogenannten alkoholischen Myopathie wurde an Gewebsproben aus den Mm. quadriceps femoris und triceps surae von Ratten studiert, denen über verschieden lange Zeiträume 15 Vol. %iger Alkohol mit dem Trinkwasser verabreicht worden war. Bei einer Tiergruppe wurde darüber hinaus versucht, präfinal einen alkoholischen Excess nachzuahmen.
2. Bei der Herstellung der mikroskopischen Präparate kamen die Methoden der Routinehistologie, der Glykogen- und Fettfärbungen und der Histochemie zur Anwendung.
3. Die Faserkaliber wurden okularmikrometrisch bestimmt. Dabei fanden sich in den beiden Fasertypen stärkere Unterschiede der Durchmesser, als es dem Normalen entspricht.
4. Bei der von uns gewählten Versuchsdauer und Alkoholdosierung ließ sich bei Ratten keine Myopathie erzeugen.
5. Zwanzig Alkoholiker wurden von uns muskelbiopsiert. Bei keinem diagnostizierten wir eine sogenannte alkoholische Myopathie.
6. Die sogenannte alkoholische Myopathie ist als ein multifaktorielles Geschehen aufzufassen. Es ist höchst unwahrscheinlich, daß der Alkohol oder eines seiner Stoffwechselprodukte per se den Skeletmuskel zu schädigen vermag.

## VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S


1. BOEHME, D.; THEMANN, H.; GOLD, J.:
Structural and ultrastructural changes in striated human muscle caused by chronic ischaemie.
Amer. J. Path. 49 : 569-591 (1966)

2. BUGE, A.; AUTISSIER, P.; ESCOUROLLE, R.; MARTIN, M.; RANCUREL, G.; BOURDARIAS, H.:
Myopathie myoglobinurique chez un alcoolique.
Soc. Méd. Hôp. Paris 118 : 615-623 (1967)

3. CARSON, D.J.L.:
Pathologic findings following alcohol.
Anest. Analg. 48 : 67o-675 (1969)

4. DOUGLAS, R.M.; FEWINGS, J.D.; CASLEY-SMITH, J.R.; WEST, R.F.:
Recurrent rhabdomyolysis precipitated by alcohol. A case report with physiological and electron microscopic studies of sceletal muscle.
Aust. Ann. Med. 15 : 251-261 (1966)

5. DRESCHFELD :
On alcoholic paralysis.
Brain 8 : 433-446 (1886)

6. EICHHORST, H.:
Neuritis fascians. Ein Beitrag zur Lehre von der Alkoholneuritis.
Virchows Arch. 112 : 237-259 (1888)

7. EISENLOHR, C.:
Über acute Polyneuritis und verwandte Krankheiten mit Rücksicht auf ihr zeitliches und örtliches Auftreten.
Berliner Klin. Wschr. 24 : 781-786 (1887)

8. EISENLOHR,C.:
Idiopathische subacute Muskellähmung und Atrophie.
Centralblatt Nervenheilk. 5 : 1oo-1o2 (1879)

9. EKBOHM,K.; HED,R.; KIRSTEIN,L.; ASTROM,K.E.:
Muscular affections in chronic alcoholism.
Arch. Neurol. 1o : 449-458 (1964)

1o. ERBSLÖH,F.; DIETEL,W.:
Die Bedeutung der Muskelbiopsie bei den sogenannten Kollagenosen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65 : 371-376 (1959)

11. FAHLGREN,H.; HED,R.; LUNDMARK,C.:
Myonecrosis and myoglobinuria in alcohol and barbiturate intoxication.
Acta Med. Scand. 158 : 4o5-412 (1957)

12. FISCHER,G.:
Über eine eigentümliche Spinalerkrankung bei Trinkern.
Arch. Psychiat. 13 : 1-49 (1882)

13. FORSTER,G.:
Erhöhte CPK-Aktivität bei alkoholischer Muskelschädigung.
Schw. Med. Wschr. 6 : 196-197 (1968)

14. GREENFIELD, J.G.; SHY,G.M.; ALVORD,E.E.; BERG,L.:
An atlas of muscle pathologie in neuromuscular diseases.
E. & S. Livingstone, Edinburgh und London (1957)

15. GUDDEN,H.:
Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis der multiplen Alkoholneuritis nebst Bemerkungen über die Regenerationsvorgänge im peripheren Nervensystem.
Arch. Psych. 28 : 643-741 (1896)

16. HED,R.; LARSSON,H.; WAHLGREN,F.:
Acute myoglobinuria. Report of a case with a fatal outcome.
Acta Med. Scand. 152 : 459-463 (1955)

17. HED,R.:
Myoglobinuria in men with special reference to a familial form.
Acta Med. Scand. Suppl. 3o3 : 5-1o7 (1955)

18. HED,R.:
Clinical studies in chronic alcoholism.
Acta Med. Scand. 165 : 161-166 (1959)

19. HED,R.; LUNDMARK,C.; FAHLGREN, H.; ORELL,S.:
Acute muscular syndrome in chronic alcoholism.
Acta Med. Scand. 171 : 585-599 (1962)

2o. HESS,R.; SCARPELLI,D.G.; PEARSE,A.G.E.:
The cytochemical localisation of oxydative enzymes.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4 : 753-76o (1958)

21. HIRSCH,Th. v.; BOELLAARD,J.W.:
Methacrylsäure als Einbettungsmittel in der Histologie.
Z. Wiss. Mikroskopie 64 : 24-32 (1958)

22. HJÄRRE,A.; LILLEENGEN,K.:
Wachsartige Muskeldegeneration im Anschluß an C-Avitaminose bei Kälbern.
Virchows Arch. 297 : 565-593 (1936)

23. HJÄRRE,A.:
Die sogenannte toxische Leberdystrophie bei Tieren.
Zbl. Allg. Path. 89 : 278-279 (1952)

24. HOVE,E.L.; COPELAND,D.H.:
Progressive muscular dystrophie in rabbits as a result of chronic choline deficiency.
J. Nur. 53 : 391-4o5 (1954)

25. HUSS,M.:
Chronische Alkoholskrankheit oder Alkoholismus chronicus. Ein Beitrag zur Kenntnis der Vergiftungskrankheiten nach eigener und anderer Erfahrung.
Verlag C.E. Fritze, Stockholm und Leipzig (1852)

26. ISRAEL-JACARD,Y; KALANT,H.:
Effect of ethanol on electrolyte transport and electrogenesis in animal tissues.
J. Cell. Comp. Physiol. 65 : 127-132 (1965)

27. ISRAEL-JACARD,Y.; KALANT,H.:
Effect of ethanol on the transport of sodium in frog skin.
Nature (London) 2oo : 476-478 (1963)

28. KAHN, L.B.; MEYER, J.S.:
Acute myopathy in chronic alcoholism: a study of 22 autopsy cases, with ultrastructural observations.
Amer. J. Clin. Path. 53 : 516-53o (197o)

29. KAHN, L.B.; KLINKERFUSS,G.:
Unveröffentlichte Aufzeichnungen.

3o. KNUTSSON,E.:
Effect of ethanol on the membrane potential and membrane resistance of frog muscle fibres.
Acta Phys. Scand. 52 : 242-253 (1961)

31. KLINKERFUSS,G.; BLEISCH,V.; DIOSO, M.M.; PERKOFF,G.T.:
A spectrum of myopathy associated with alcoholism. II. Light and electron microscopic observations.
Ann. Int. Med. 67 : 493-51o (1967)

32. LACERDA, P.R.:
Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach Alkoholintoxikation.
Z. Kreislaufforschung 58 : 97-1o3 (1969)

33. LAFAIR,J.S.; MYERSON,R.M.:
Alcoholic myopathy with special reference to the significance of creatine phosphokinase.
Arch. Int. Med. 122 : 417-422 (1968)

34. LEYDEN,E. v.:
Klinik der Rückenmarkskrankheiten (2 Bde.)
Berlin 1874

35. LILLY, R.D.:
Histopathologic technic and practical histochemistry.
Blackiston Co., New York (1954)

36. LYNCH, P.G.:
Alcoholic myopathy.
J. Neurol. Sci. (Amsterdam) 9 : 449-462 (1969)

37. MADAN, B.R.; TRIVEDI, H.D.; GUPTA, R.S. :
Effect of alcohols on smooth and sceletal muscles.
Indian J. Exp. Biol. 7 : 236-238 (1969)

38. MAYER, R.F.; GARCIA-MULLIN,R.; ECKHOLDT,J.W.:
Acute "alcoholic" myopathy.
Neurol. (Minneapolis) 18 : 275 (1968)

39. MC ARDLE,B.:
Myopathy due to defect in muscle glycogen breakdown.
Clin. Sci. 1o : 13-35 (1951)

4o. MITTELBACH,F.:
Die Begleitmyopathie bei neurogenen Atrophien.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1966)

41. MOELI,C.:
Statistisches und Klinisches über Alkoholismus.
Charité Ann. 9 : 524-548 (1884)

42. MOORKERJEA,S.; CHOW,A.:
Impairment of glycoprotein synthesis in acute ethanol intoxication in rats.
Biochim. Biophys. Acta 184 : 83-92 (1969)

43. MÜLLER,F.C.:
Ein Fall von multipler Neuritis.
Arch. Psych. 14 : 669-677 (1883)

44. MÜLLER, P.; REGLI, F.; MEYER, M.:
Die alkoholische Myopathie.
Dtsch. Med. Wschr. 94 : 1043-1046 (1968)

45. NACHLAS, M.M.; WALKER,D.G.; SELIGMAN, A.M.:
A histochemical method for the demonstration of the DPN-diaphorase.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4:29-38 (1958)

46. NONNE,M.:
Klinische und anatomische Untersuchungen eines Falles von Pseudotabes alcoholica.
Jahrb. Hamburger Staatskrankenanstalten
Jg. 1890 2. Teil S. 91-99

47. NYGREN,A.:
Serum creatine phosphokinase activity in chronic alcoholism - in connection with acute alcoholic intoxication.
Acta Med. Scand. 179 : 623-630 (1966)

48. O'BRIEN, E.T.; GOLDSTRAW,P.:
Alcoholic myopathy.
Brit. Med. J. 4 : 785-786 (1969)

49. PADYKULA, H.A.; HERMAN, E.:
Factors affecting the activity of adenosine triphosphatase and other phosphatases as measured by histochemical techniques.
J. Histochem. Cytochem. 3 : 161-169 (1955)

5o. PADYKULA, H.A.; HERMAN, E.:
The specifity of the histochemical method for adenosine triphosphatase.
J. Histochem. Cytochem. 3 : 17o-195 (1955)

51. PADYKULA, H.A. ; GAUTHIER, G.F.:
Cytochemical studies of adenosine triphosphatases in skeletal muscle fibers.
J. Cell. Biol. 18 : 87-1o7 (1963)

52. PAPPENHEIMER, A.M.:
On certain aspects of vitamine E-deficiency.
Thomas, Springfield, Ill. (1948)

53. PEARSON, C.M.; RIMER, D.; MOMAERTS, W.F.H.M.:
Metabolic myopathy due to absence of muscle phosphorylase.
Am. J. Med. 3o : 5o2-517 (1961)

54. PERKOFF, G. T.; HARDY, P.; VALEZ-GARCIA, E.:
Reversible acute muscle syndrome in chronic alcoholism.
New Engl. J. Med. 274 : 1277-1285 (1966)

55. PERKOFF, G.T., MARCONI, D.M. BLEISCH, V.;KLINKER-FUSS, G.:
Myopathy associated with alcoholism.
I. Clinical and laboratory features.
Ann. Int. Med. 67 : 481-492 (1967)

56. PERKOFF, G.T.:
Therapeutic grand rounds - number 1.
JAMA 2o3 : 865-87o (1968)

57. PIPER, W.:
Alcoholic myopathy. Clinical demonstrable organ disorders in alcoholism.
Nutr. Rev. 26 : 17o-172 (1968)

58. PORTA, E. A.; GOMEZ-DUMM, C.L. A.:
A new experimental approach in the study of chronic alcoholism. I. Effects of high alcohol intake in rats fed a commercial laboratory diet.
Lab. Invest. 18 : 352-364 (1968)

59. SCARPELLI, D.G.; HESS, R.; PEARSE, A.G. E.:
The cytochemical localisation of oxydative enzymes.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4 : 747-752 (1958)

6o. SCHAPOSNIK, D.F. ; ACEBAL, E.; LAGUENS, R.; DUMM, F.:
Miopatía alcohólica.
Pren. Med. Argent. 53 : 2393-2396 (1966)

61. SCHMID, R.; MAHLER, R.:
Chronic progressive myopathy with myoglobinuria: demonstration of glycogenolytic defect in muscle.
J. Clin. Invest. 38 : 2o44-2o58 (1959)

62. SCHNACK, H.; WEWALKA, F.; OBIDITSCH-MAYER, I.:
Akute Myonekrose nach Alkoholintoxikation.
Dtsch. Med. Wschr. 86 : 3o9-312 (1959)

63. SCHREIBER :
Bericht über die Naturforscherversammlung zu Danzig.
Dtsch Med. Wschr. 6 : 539 (188o)

64. SEITZ, D.:
Die Bedeutung der Muskelbiopsie für die Diagnose und Therapie chronischer neuromuskulärer Prozesse.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 187 : 136-212 (1965)

65. SENATOR, H.:
Über acute und subacute multiple Neuritis und Myositis.
Z. Klin. Med. 15 : 61-81 (1889)

66. SIEMERLING, E.:
Mitteilung in der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.
Sitzung vom 14. December 1885.
Arch. Psychiat. 17 : 291 (1886)

67. SIEMERLING, E.:
Ein Fall von Alkoholneuritis mit hervorragender Beteiligung des Muskelapparates nebst Bemerkungen über das Vorkommen neuromuskulärer Stämmchen in der Muskulatur.
Charité Ann. 14 : 443-453 (1889)

68. SOHLER, A.: BURGIO, P.; PELLERIN, P.:
Changes in drinking behavior in rats in response to large doses of alcohol.
Quart. J. Stud. Alcohol 3o : 161-164 (1969)

69. SPIESS, H.:
Muskelsymptome bei exogenen Intoxikationen.
Dtsch. Med. Wschr. 95 : 1232-1233 (197o)

7o. STRÜMPELL, A.:
Zur Kenntnis der multiplen degenerativen Neuritis.
Arch. Psychiat. 14 : 339 - 358 (1883)

71. SUKHININ, P.L.; SHIMANKO, I.I.:
К вопросу о редко встречающейся форме миорегионального синдрома.
Sow. Med. 7 : 82-87 (1968)

72. TAKEUCHI, T.; KURIAKI, H.:
Histochemical detection of phosphorylase in animal tissues.
J. Histochem. Cytochem. 3 : 153-16o (1955)

73. TAKEUCHI, T.; KURIAKI, H.:
Histochemical demonstration of phosphorylase.
J. Histochem. Cytochem. 4 : 84-93 (1956)

74. VALAITIS, J.; PILZ, G.G.; OLINIR, H.; CHOMET, B.:
Myoglobinuria, myoglobinuric nephrosis and alcoholism.
Arch. Path. 7o : 195-2o2 (196o)

75. VIERORDT, O.:
Degeneration der Gollschen Stränge bei einem Potator.
Arch. Psychiat. 17 : 365-376 (1886)

76. WALTON, J.N.:
Klassifikation der neuromuskulären Krankheiten.
Nervenarzt 4o : 232-237 (1969)

77. WENCKEBACH, K.F.:
Das Beri-Beri-Herz.
Springer-Verlag, Berlin und Wien (1934)

78. WESSLER, S.; AVIOLI, L.V.:
Therapeutic grand rounds - number 1.
JAMA 2o3 : 865-87o (1968)

79. WESTPHAL, A.:
Über eine bei chronischen Alcoholisten beobachtete Form von Gehstörung.
Charité Ann. 4 : 395-4o4 (1877)

8o. WILKS, S.:
Alcoholic paraplegia.
Lancet Vol. 1 S. 32o-321 (1872)

81. Anonym:
Alcoholic myopathy.
Brit. Med. J. Vol. 3 S.6 (1968)

Ich danke Herrn Professor Dr. F. Mittelbach ganz herzlich für die Überlassung des Themas. Ich schulde ihm auch Dank für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und bei der Abfassung der Arbeit.

Frau K. Flottau und Fräulein F.Haag danke ich für ihre Beratung in technischen Belangen.

# L E B E N S L A U F

Als zweites Kind des Hauptmanns der Luftwaffe Gunther Erbs, der am 17.1.1943 gefallen war, und seiner Ehefrau Ursula Erbs, geb. Stemmler, wurde ich, Gunther Erbs, am 9.5.1943 in Leisnig/Sachsen geboren.
Vom Herbst 1949 bis zur Flucht aus der DDR, im Mai 1959, besuchte ich die Volks- und Oberschule in Waldheim/Sachsen.
Die Reifeprüfung bestand ich im Sommer 1965 am Realgymnasium Icking.
Das Studium der Medizin begann ich an der J.-W.-Goethe-Universität in Frankfurt am Main, wo ich auch die ärztliche Vorprüfung ablegte.
Seit 1968 war ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München immatrikuliert.
Am 22.12.1971 bestand ich hier die ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote "sehr gut".